

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 4 月 29 日 (29.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/035520 A1

(51) 国際特許分類: C07C 201/12, 205/37

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/012312

(22) 国際出願日: 2003 年 9 月 26 日 (26.09.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2002-303876
2002 年 10 月 18 日 (18.10.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒101-0054 東京都千代田区神田錦町 3 丁目 7 番地 1 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山田 修 (YAMADA, Osamu) [JP/JP]; 〒274-8507 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内 Chiba (JP). 松本 浩郎 (MATSUMOTO, Hiroo) [JP/JP]; 〒274-8507 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内 Chiba (JP). 清水 孝紀 (SHIMIZU, Takanori) [JP/JP]; 〒274-8507 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内 Chiba (JP).

(74) 代理人: 萼 経夫, 外 (HANABUSA, Tsuneo et al.); 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 3 丁目 2 番地 新御茶ノ水アーバントリニティ 萼特許事務所内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

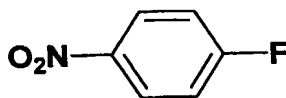
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCTION OF AN ACETYLENIC COMPOUND

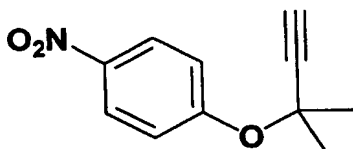
(54) 発明の名称: アセチレン化合物の製造方法



(1)



(2)



(3)

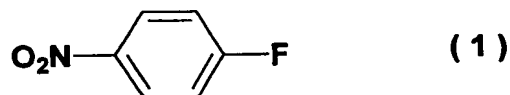
(57) Abstract: An industrial and economical process for producing an acetylenic compound useful as an intermediate of drugs from 4-nitrofluorobenzene, specifically, a process for the production of the acetylenic compound (3): (3) characterized by reacting 4-nitrofluorobenzene (1): (1) with an alkoxide of 2-methyl-3-butyn-2-ol (2) (2) at -20 to 10°C.



(57) 要約:

4-ニトロフルオロベンゼンから医薬品中間体として有用なアセチレン化合物の工業的かつ経済的に有利な製造方法を提供する。

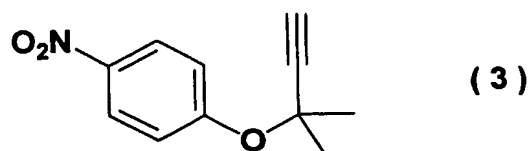
具体的には、式(1)



で表される 4-ニトロフルオロベンゼンと式(2)



で表される 2-メチル-3-ブチン-2-オールのアルコキシドを $-20\sim 10^{\circ}\text{C}$ で反応させることを特徴とする式(3)



で表されるアセチレン化合物の製造方法である。

明 細 書

アセチレン化合物の製造方法

技術分野

本発明は 4-ニトロフルオロベンゼンと 2-メチル-3-ブチン-2-オールからアセチレン化合物を製造する方法に関する。この化合物は、例えば抗心房細動薬（特開 2001-151767 号公報参照）や降圧薬（*J. Med. Chem.*, 1983, Vol.26, No.11,1582-1589 参照）の合成中間体として有用である。

背景技術

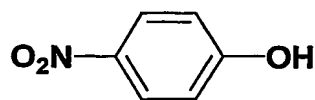
従来の、式 3 で表わされるアセチレン化合物の製造法としては、4-ニトロフェノール（化合物（5））と 2-メチル-3-ブチン-2-クロリド（化合物（6））を塩基存在下に反応させる方法が知られている。（例えば、非特許文献 1 及び特許文献 1 参照。）

4-ニトロフェノール（化合物（5））と 2-メチル-3-ブチン-2-クロリド（化合物（6））をヨウ化銅触媒、ヨウ化カリウム又は炭酸カリウム存在下に反応させる方法も報告されている。（例えば、非特許文献 2 参照。）

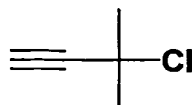
4-ニトロフェノール（化合物（5））と 2-メチル-3-ブチン-2-オールの誘導体（化合物（7））を銅触媒及び DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) 存在下に反応させる方法も報告されている。（例えば、非特許文献 3 参照。）

又、4-ニトロフェノール（化合物（5））と 2-メチル-3-ブチン-2-オールをトリフェニルホスフィン及び DEAD (Diethyl azodicarboxylate) 存在下に反応させる方法も知られている。（光延反応、例えば、非特許文献 4 参照。）

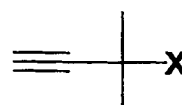
4-ニトロフルオロベンゼンを原料とする製造方法としては、2-メチル-3-ブチン-2-オールを溶媒代わりとして使用し、2-メチル-3-ブチン-2-オールのカリウムアルコキシドを反応させる方法が知られている。（例えば、非特許文献 5 参照。）



(5)



(6)



(7)

(式中 X は Cl、 $-\text{OCO}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{OCOCF}_3$ を意味する。)

しかし、非特許文献 1 及び特許文献 1 に記載の製造方法では収率が低く、比較的不安定な 2-メチル-3-ブチン-2-クロリド (化合物 (6)) を使用するなどの問題点を有している。

非特許文献 2 に記載の製造方法では、例えば、銅触媒を使用することにより、収率が 89% と改善されるものの、新たに、重金属である銅触媒の除去の問題が生じ、又、ヨウ化カリウムを使用する際は、必ずしも安価とは言えないヨウ化カリウムを多量に使用すること等の問題があり、2-メチル-3-ブチン-2-クロリドの安定性の問題も残されている。

加えて、2-メチル-3-ブチン-2-クロリドを 4-ニトロフェノール (化合物 (5)) の 2 倍モル使用するなど、操作性及びコストの面での問題がある。

非特許文献 3 に記載の製造方法は上述の方法に類似するが、2-メチル-3-ブチン-2-クロリドを用いた場合の収率は 81% に留まっており、最も収率の良い (88%) トリフルオロアセテートの使用は明らかにコスト的に不利であり、又、使用する DBU もコスト高であり、工業的な製造法としては不適である。

非特許文献 4 に記載の製造方法も収率 (45%) が低いこと及び DEAD 等のコスト面の観点から工業的製造法としては不適である。

非特許文献 5 に記載の製造方法は、比較的安価で安定な、2-メチル-3-ブチン-2-オールと 4-ニトロフルオロベンゼンを原料とし、又、重金属等の触媒を使用しないという点で、コスト的及び操作性に優れた製造方法と言えるが、収率が 35% と低く、反応時間が長い (室温、3 日間) などの問題点を有していた。

特許文献 1 : 特開昭 58-188880 号公報

非特許文献 1 : *J. Med. Chem.*, 1983, vol.26, No.11, p.1582.

非特許文献 2 : *Synthesis*, 1995, vol.6, p.707.

非特許文献 3 : *Tetrahedron Lett.*, 1994, vol.35, p.6405.

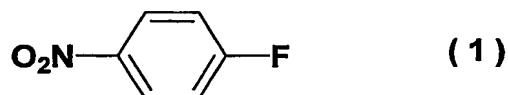
非特許文献 4 : *Synth. Commun.*, 1989, vol. 19, p.1255.

非特許文献 5 : *J. Org. Chem.*, 1972, vol.37, p.841.

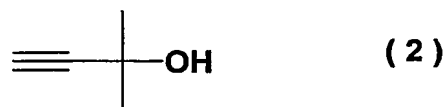
発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決するために、4-ニトロフルオロベンゼンと 2-メチル-3-ブチン-2-オールのアルコキシドとの反応条件を鋭意検討した結果、操作性がよく、且つ良好な収率で目的物が得られる製造方法を見出し、本発明を完成させた。

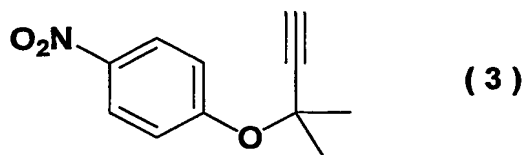
即ち、本発明は、式 (1)



で表される 4-ニトロフルオロベンゼンと式 (2)

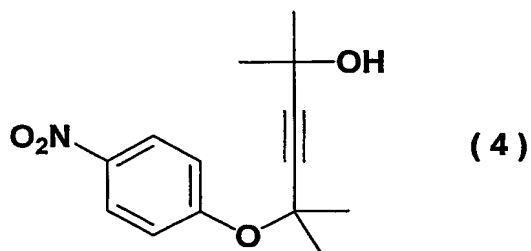


で表される 2-メチル-3-ブチン-2-オールのアルコキシドを -20 ~ 10℃ で反応させることを特徴とする式 (3)



で表されるアセチレン化合物の製造方法に関するものである。

又、本発明の製造方法により、以降の工程で容易に除去ができない副生物（化合物 (4)）の生成を抑制しうることも判明した。



発明を実施するための最良の形態

本発明の式(3)で表されるアセチレン化合物の製造方法について説明する。

式(3)で表されるアセチレン化合物は、溶媒中、式(2)で表される 2-メチル-3-ブチン-2-オールのアルコキシドと式(1)で表される 4-ニトロフルオロベンゼンを $-20 \sim 10^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより、良好な収率で製造することができる。

本発明に使用される、式(2)で表される 2-メチル-3-ブチン-2-オールのアルコキシドとしては、通常金属アルコキシドが使用され、金属アルコキシドの金属としては、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属が好ましく、操作の簡便さや反応性の観点からはナトリウムがより好ましい。

式(2)で表される 2-メチル-3-ブチン-2-オールのアルコキシドの使用量としては、式(1)で表される 4-ニトロフルオロベンゼンの使用量に対して、0.5~20 倍モルの範囲であるが、1 倍モル以下では収率が低下するため、1 倍モル以上が好ましく、又、コストの観点から 1~3 倍モルの範囲がより好ましい。

反応の操作法としては、溶媒と式(2)で表される 2-メチル-3-ブチン-2-オールのアルコキシドよりなる溶液に、式(1)で表される 4-ニトロフルオロベンゼンを滴下して加えるのが好ましい。

滴下する際の時間は、反応系中で急激な温度上昇が起こらず、設定温度が維持できる範囲であれば特に限定しないが、0.5~5 時間が好ましい。

本発明に使用される溶媒としては、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、N,N'-ジメチルイミダゾリジノンなどのアミド系溶媒、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン、ヘプタンなどの脂肪族炭化水素系溶媒及びジクロルメタンやクロロホルムの

ようなハロゲン系炭化水素系溶媒並びに上記溶媒の複数の混合溶媒を使用することができる。

好ましい溶媒としては、式（３）で表されるアセチレン化合物の収率の観点から、アミド系溶媒が挙げられ、より好ましくは、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルイミダゾリジノンが挙げられる。

溶媒の使用量としては、式（４）で表される副生物の生成を抑制するという観点から、式（１）で表される４-ニトロフルオロベンゼンの使用量に対して２質量倍以上使用することが好ましく、コストの観点からより好ましくは、例えば、２～４質量倍の範囲、又例えば、２～３質量倍の範囲が挙げられる。

反応温度は、－２０～１０℃の範囲であるが、反応温度低下による反応時間の延長の点及び式（４）で表される副生物の生成の抑制の観点から、－１０～０℃の範囲がより好ましい。

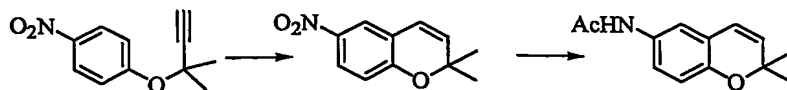
反応時間は反応温度やアルコキシドの使用量などによって異なるため、一概には決定できない。

生成物である、式（３）で表されるアセチレン化合物は、水を加えた後、トルエンなどの有機溶媒を用いて抽出し、洗浄後に溶媒留去することにより粗生成物を得ることができる。

ベンゾピラン中間体の製造には粗生成物のまま使用することができるが、必要に応じてカラムクロマトグラフィーや蒸留等の方法で精製することもできる。

本発明の原料である式（２）で表される２-メチル-３-ブチン-２-オールのアルコキシドは、通常、式（２）で表される２-メチル-３-ブチン-２-オールを水素化金属、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等で処理したり、又、金属、例えば、金属ナトリウム、金属カリウム、金属リチウム等で処理する事によっても製造することができる。

本発明により製造された式（３）で表されるアセチレン化合物は、以下の反応式により示された製造法により、抗心房細動薬や降圧薬の合成中間体であるベンゾピラン誘導体に導かれる。



即ち、式（３）で表されるアセチレン化合物を加熱環化によってベンゾピラン化合物に導いた後、還元、アセチル化を経て上記の抗心房細動薬や降圧薬の合成中間体に変換する事ができる。

式（３）で表されるアセチレン化合物の製造時に生成した式（４）で表される副生成物は、上記アセチルアミノ体の結晶化によっても完全に除去できないため、式（３）で表されるアセチレン化合物の製造時に式（４）で表される副生成物の生成を抑制することは、以降の製造の効率化において重要である。

次に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

尚、HPLC相対面積百分率は以下の分析条件にて測定した。

カラム：L-Column ODS $\phi 4.6 \times 250$ mm (財団法人 化学物質評価研究機構 製)

溶離液： 0～45 min $\text{CH}_3\text{CN}-0.01\text{M AcONH}_4$ (45/55 v/v)

45～65 min $\text{CH}_3\text{CN}-0.01\text{M AcONH}_4$ (45/55→95/5 v/v)

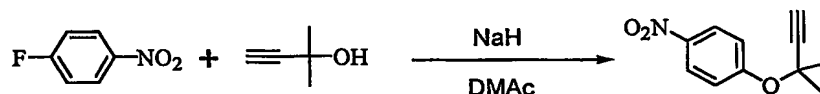
65～85 min $\text{CH}_3\text{CN}-0.01\text{M AcONH}_4$ (95/5 v/v)

検出：UV (254 nm)

流速：1mL/min.

カラム温度：40℃

実施例 1



温度計、攪拌装置、滴下ロートを装着した 300 mL の反応フラスコに 96.0 g の N,N-ジメチルアセトアミド (DMAc) 及び 11.6 g (290 mmol) の 60% 水素化ナトリウム (ミネラルオイル懸濁) を入れ、氷冷下に攪拌しながら、25.2 g (300 mmol) の 2-メチル-3-ブチン-2-オールを滴下してアルコキシドを製造した (滴下時間 2 時間)。

30 分攪拌後、33.8 g (240 mmol) の 4-ニトロフルオロベンゼンを滴下し (氷冷下、滴下時間 1.5 時間)、同温度で滴下終了後 18 時間攪拌した。反応混合物に 480

mLの水と 480 mLのトルエンを加えて振とうし、静置後分液してトルエン層を取った。水層は 240 mLのトルエンで再度抽出し、トルエン層を先のもの合わせて 240 mLの水で洗浄後、溶媒留去することによって、目的物である式(3)で表されるアセチレン化合物の粗物(63.0 g)を得た。この粗物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、44.0 g(y 90%)の目的物を黄色油状物として得た。
¹H-NMR(CDCl₃) ppm; 8.18(2H, d, *J*=9.2 Hz)、7.30(2H, d, *J*=9.2 Hz)、2.68(1H, s)、1.73(6H, s)

実施例 2

温度計、攪拌装置、滴下ロートを装着した 2Lの反応フラスコに 283 gの N,N-ジメチルアセトアミド (DMAc) を入れて -13 ~ -12℃に冷却し、攪拌しながら 34.3 g(856 mmol)の 60%水素化ナトリウム (ミネラルオイル懸濁) を加えた。次に 74.5 g(886 mmol)の 2-メチル-3-ブチン-2-オールを滴下してアルコキシドを製造した (内温 -10 ~ -8℃、滴下時間 3.5 時間)。

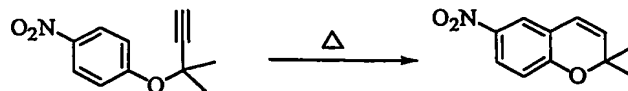
1.5 時間攪拌後、100 g(709 mmol)の 4-ニトロフルオロベンゼンを滴下し (内温 -10 ~ -5℃、滴下時間 1.5 時間)、同温度で滴下終了後 38 時間攪拌した。10℃以下の条件で反応混合物に 1420 gの水を加え、1 時間攪拌後に 1420 gの酢酸エチルを加えて振とう、静置、分液して酢酸エチル層を取った。水層は 709 gの酢酸エチルで抽出して酢酸エチル層を先のもの合わせて 709 gの水で洗浄後、溶媒留去することによって、目的物である式(3)で表されるアセチレン化合物の粗物(177 g)を得た。

反応 38 時間後及び (3) で表されるアセチレン化合物の粗物、及び式(4)で表される副生成物の HPLC 相対面積百分率を表 1 に示した。

表 1

	(3)	(4)
反応 38 時間	95.0%	0.5%
(3) の粗物	93.8%	0.5%

参考例 1



温度計、攪拌装置、ジムロート冷却管、滴下ロートを装着した 1L の反応フラスコに 162 g のオルトジクロルベンゼンを入れ、170 °C まで加熱した中に、実施例 2 で得られた式 (3) で表されるアセチレン化合物の粗物全量を 186 g のオルトジクロルベンゼンに溶解したものを 3 時間 40 分かけて滴下した (内温 168~176°C)。滴下終了後、同温度で 1 時間攪拌した後、溶媒留去して目的物である 2,2-Dimethyl-6-nitro-2*H*-1-benzopyran の粗物 169 g を得た。これを 317 g のメタノールと 56g の水の混合溶媒中、加熱、溶解し、2°C まで徐冷した後、0~5°C で 2 時間 30 分晶析させた。生じた結晶をろ過、洗浄して取り、50°C で減圧乾燥して 2,2-Dimethyl-6-nitro-2*H*-1-benzopyran 137 g (y 94%) を得た。この結晶には水素化ナトリウムのミネラルオイルなどが混入しているため、HPLC で内標定量を行なったところ、純度が 89.4% であった。従って収率は 2 工程通算して 84% であった。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製したサンプルの物性値を以下に記載する。

MP: 74.6-74.7 °C

¹H-NMR(CDCl₃) ppm; 8.02(1H, dd, *J*=8.9, 2.8 Hz)、7.89(1H, d, *J*=2.8 Hz)、6.81(1H, d, *J*=8.9 Hz)、6.36(1H, d, *J*=9.9 Hz)、5.75(1H, d, *J*=9.9 Hz)、1.48(6H, s)

実施例 3 ~ 5 (反応温度及び溶媒量の影響)

反応温度及び溶媒量を変えた以外は、実施例 2 と同様の条件で反応を行い、反応終了後及び (3) で表されるアセチレン化合物の粗物、及び式 (4) で表される副生成物の HPLC 相対面積百分率を表 2 に示した。

尚、反応時間は、条件によって異なった。

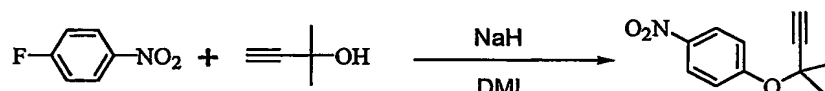
又、溶媒量は、式 (1) で表される 4-ニトロフルオロベンゼンの使用量に対する質量倍で表した。

比較のために実施例 2 の結果も記載した。

表 2

実施例 No.	溶媒量 (質量倍)	温度 (°C)	時間 (hr)	反応後比率(%)		粗物の比率(%)	
				(3)	(4)	(3)	(4)
2	2.83	-10~-5	3 8	95.0	0.5	93.8	0.5
3	2.84	-15~-10	9 0	96.8	0.3	97.1	0.3
4	1.85	-10~-3	4 1	93.2	0.8	93.1	0.8
5	3.85	-10~-2	1 7	92.8	0.7	94.2	0.5

実施例 6 (溶媒として N,N'-ジメチルイミダゾリジノン (DMI) を使用した例)

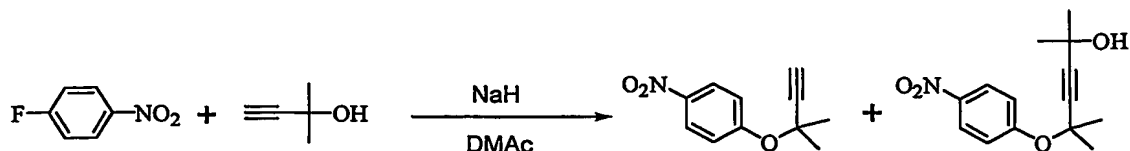


温度計、攪拌装置、滴下ロートを装着した 300mL の反応フラスコに 96.0 g の N,N'-ジメチルイミダゾリジノン (DMI) 及び 11.6 g(290 mmol)の 60%水素化ナトリウム (ミネラルオイル懸濁) を入れ、氷冷下に攪拌しながら、25.2 g(300 mmol)の 2-メチル-3-ブチン-2-オールを滴下してアルコキシドを製造した (内温 10°C以下、滴下時間 1.5 時間、滴下終了後 30 min 攪拌)。

続いて 33.8 g(240 mmol)の 4-ニトロフルオロベンゼンを滴下し、氷冷下に 18 時間攪拌して反応させた。反応混合物に 480 mL のトルエンと、480 mL の水を加えて振とう後、静置、分液してトルエン層を取った。水層は 240 mL のトルエンで抽出してトルエン層を先のものと合わせた。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去することによって目的物である (3) で表されるアセチレン化合物の粗物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (500 g のシリカゲル、溶離液 酢酸エチル-ヘキサン=1/20) を実施したところ、式 (3) で表されるアセチレン化合物の精製品 43.5 g (y 89%) を黄色油状物として得た。HPLC 分析を実施したところ目的物の相対面積百分率が 91.2%、4-ニトロフルオロベンゼン相対面積百分率が 7.9%となったが、4-ニトロフルオロベンゼンは

4 倍の感度比を示すため、補正した HPLC 純度は 97.9%であった。

比較例 1



温度計、攪拌装置、滴下ロートを装着した 1L の反応フラスコに 96 g のジ N,N-メチルアセトアミド (DMAc) を入れて 3℃まで冷却し、攪拌しながら 11.6 g(289 mmol)の 60% 水素化ナトリウム (ミネラルオイル懸濁) を加えた。次に 25.2 g(299 mmol)の 2-メチルー3-ブチン-2-オールを滴下してアルコキシドを製造した (内温 3~10℃、滴下時間 1 時間)。

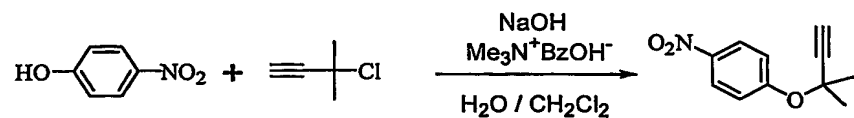
続いて、33.8 g(239 mmol)の 4-ニトロフルオロベンゼンを滴下し (内温 2~5℃、滴下時間 1.5 時間)、滴下終了後 10~15℃で 20 時間攪拌した。以下、実施例 2 と同様にして粗物の (3) で表されるアセチレン化合物を得た。

反応 1 8 時間後及び (3) で表されるアセチレン化合物の粗物、及び式 (4) で表される副生成物の HPLC 相対面積百分率を表 3 に示した。

表 3

	(3)	(4)
反応 1 8 時間	72.2%	1.2%
(3) の粗物	83.1%	1.5%

比較例 2 (4-ニトロフェノールと 2-メチルー3-ブチン-2-クロリドの反応)



温度計、攪拌装置を装着した 3L の反応フラスコに 148 g(1.06mol)のニトロフェノール及び 1000 mL の水を入れ、水酸化ナトリウム水溶液[NaOH 64.7 g(1.62

mol)/H₂O 100 mL]を加えて溶解した（発熱により 35℃まで上昇）。続いて 1100 mL のジクロルメタン、166g (1.62 mol) の 2-メチル-3-ブチン-2-クロリド、92.0 g のトリメチルベンジルアンモニウムヒドロキシド（40%メタノール溶液）を順次添加し、室温で 5 日間攪拌した。静置後分液してジクロルメタン層を取り、水層は 500 mL のクロロホルムで抽出してクロロホルム層を先のジクロルメタン層と合わせた。これを 1000 g の 10%水酸化ナトリウム水溶液、700 mL の水、500 mL の水で順次洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、溶媒留去したところ、目的物である（3）で表されるアセチレン化合物 71.3 g (y 33%) を黒褐色油状物として得た。

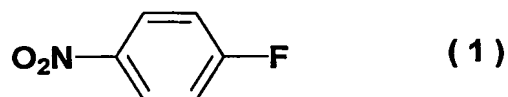
本発明により、安価に入手できる 4-ニトロフルオロベンゼンから医薬品中間体として有用な、式（3）で表されるアセチレン化合物の工業的かつ経済的に有利な製造方法を確立することができた。

産業上の利用可能性

本発明の方法により得られた式（3）で表されるアセチレン化合物は、例えば抗心房細動薬や降圧薬の合成中間体として有用である為に、例えば医薬品業界等において有益である。

請求の範囲

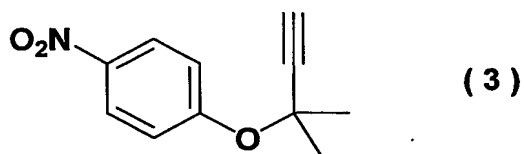
1. 式(1)



で表される 4-ニトロフルオロベンゼンと式(2)



で表される 2-メチル-3-ブチン-2-オールのアルコキシドを $-20\sim 10^{\circ}\text{C}$ で反応させることを特徴とする式(3)



で表されるアセチレン化合物の製造方法。

2. 溶媒としてアミド系溶媒を使用する請求項1記載のアセチレン化合物の製造方法。

3. 溶媒の使用量が、4-ニトロフルオロベンゼンの使用量の2質量倍以上である請求項1又は請求項2に記載のアセチレン化合物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12312

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07C201/12, 205/37

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07C201/12, 205/37

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HARFENIST et al., The Influence of Structure on the Rate of Thermal Rearrangement of Aryl Propargyl Ethers to the Chromenes. The gem-Dimethyl Effect, J.Org.Chem., 1972, Vol.37, No.2, pages 841 to 848	1-3
A	RAEPEL et al., Novel Exploration of the S _N Ar Reaction, SYNLETT, 1998, No.7, pages 794 to 796	1-3
A	XU et al., Polymer Supported Bases in Combinatorial Chemistry: Synthesis of Aryl Ethers from Phenols and Alkyl Halides and Aryl Halides, Tetrahedron Letters, 1997, Vol.38, No.42, pages 7337 to 7340	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 November, 2003 (17.11.03)

Date of mailing of the international search report
02 December, 2003 (02.12.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl7 C07C201/12, 205/37

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl7 C07C201/12, 205/37

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	HARFENIST et al. The Influence of Structure on the Rate of Thermal Rearrangement of Aryl Propargyl Ethers to the Chromenes. The gem-Dimethyl Effect, J. Org. Chem., 1972, Vol. 37, No. 2, p. 841-848	1-3
A	RAEPPEL et al. Novel Exploration of the S _N Ar Reaction, SYNLETT, 1998, No. 7. p. 794-796	1-3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17.11.03

国際調査報告の発送日

02.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

近藤 政 克

4V

9734

電話番号 03-3581-1101 内線 3483

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	XU et al. Polymer Supported Bases in Combinatorial Chemistry: Synthesis of Aryl Ethers from Phenols and Alkyl Halides and Aryl Halides, Tetrahedron Letters, 1997, Vol. 38, No. 42. p. 7337-73 40	1 - 3